

OTKA Zárójelentés

A téma megnevezése: **Az ösztrogén receptor gén polimorfizmus és a lipoproteinek, valamint egyes alvadási tényezők kapcsolata. Az ösztrogén receptor gén polimorfizmus szerepe a cardiovascularis betegségek rizikójában. OTKA T 049531**

A munka kezdete és befejezése: 2005. február 1 - 2006. december 31.

A kutatási programunk célja az volt, hogy meghatározzuk egy feltételezett genetikai tényező, egy kandidáns gén, az ösztrogén receptor α (ESR1) gén két polimorfizmusának (ESR1 c.454-397T>C : Pvu II restrikciós endonukleáz hasítási hely, ESR1 c.454-351A>G : Xba I restrikciós endonukleáz hasítási hely) szerepét a népegészségügyi szempontból fontos, a morbiditási és mortalitási statisztikákat a civilizált országokban vezető cardiovascularis megbetegedések (ischaemiás cerebrovascularis kórkepek, koszorúér betegség) kockázatában – jelölt gén asszociációs vizsgálat. Összefüggést kerestünk továbbá a fenti két polimorfizmus és a lipid anyagcsere, bizonyos ösztrogén-függő haemostaticus, valamint gyulladásos paraméterek között. A cél új genetikai rizikófaktorok azonosítása volt a multifaktoriális kóreredetű szív- és érrendszeri megbetegedések kialakulásában.

I. Ösztrogén receptor α génpolimorfizmusok vizsgálata ischaemiás stroke-ban

Ebben a jelölt gén asszociációs vizsgálatunkban meghatároztuk 204 ischaemiás stroke-on átesett beteg (99 férfi, 105 nő; életkor (átlag \pm SD): 65.5 \pm 13.4 év) és 187 kontroll páciens (85 férfi, 102 nő; életkor (átlag \pm SD): 53.6 \pm 9.1 év) ösztrogén receptor α génjének PvuII (ESR1c.454-397T>C) és XbaI (ESR1c.454-351A>G) polimorfizmusát PCR-RFLP módszerrel. Tekintettel arra, hogy a 204 stroke-on átesett betegből 198-nak, míg a 187 kontroll páciens közül 180-nak sikerült meghatározni mindkét polimorfizmusát, a további elemzéseket 198 ischaemiás stroke-os és 180 kontroll pácienssel végeztük el.

A beteg és a kontroll csoport között nem találtunk szignifikáns különbséget sem a PvuII és XbaI allélfrekvenciákban, sem a PvuII és XbaI genotípus frekvenciákban. Mindkét csoportban teljesült a Hardy-Weinberg egyensúly mindkét polimorfizmus esetében.

Tekintettel arra, hogy a két polimorfizmus az ESR1 gén 1. intronjában csak mintegy 50 bázispár távolságra helyezkedik el egymástól, kapcsoltsági elemzést végeztünk Arlequin 3.0 szoftverrel. Szoros kapcsoltságot találtunk a két polimorfizmus között mind a beteg (LD $p < 0.0001$), mind a kontroll csoportban (LD $p < 0.0001$). Ezt követően haplotípus becslést végeztünk az Excoffier-Laval-Balding algoritmussal, Arlequin 3.0 szoftverrel. A kapott haplotípus frekvenciákban nem volt szignifikáns különbség a beteg és kontroll csoport között.

Megvizsgáltuk az allél-, genotípus- és haplotípus frekvenciákat az ischaemiás stroke különböző alcsoportjaiban (nagyér-, kisért eredetű, kevert, szív eredetű embólia okozta, véralvadási zavar okozta ischaemiás stroke). A kontroll csoporthoz képest nem találtunk szignifikáns különbséget egyik alcsoportban sem. Nem és életkor szerinti bontásban sem volt szignifikáns különbség az allél-, genotípus- és haplotípus frekvenciákban a kontroll és a beteg csoport, valamint a kontroll és az egyes stroke alcsoportok között.

A beteg és a kontroll csoport között szignifikáns különbséget találtunk az életkorban, szérumszint triglicerid szintben, a hipertónia, diabetes mellitus, ISZB és dohányzás előfordulási gyakoriságában. Ezért logisztikus regressziót végeztünk nemre, életkorra, BMI-re,

hipertóniára, diabetes mellitusra, ISZB-re, dohányzásra, szérumban koleszterin és triglicerid szintre adjusztálva. A logisztikus regresszió nem változtatta meg a fenti eredményeket.

Összefoglalva, vizsgálatunkban az ESR1 gén két vizsgált polimorfizmusa és az ischaemiás stroke között nem találtunk asszociációt.

II. Ösztrogén receptor α génpolimorfizmusok vizsgálata praeclampsziában

A Semmelweis Egyetem I.sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikával közösen meghatároztuk az ESR1 gén PvuII és XbaI polimorfizmusát 119 súlyos praeclampsziás terhesben (életkor: 28.3 ± 6.8 év) és 103 egészséges kontroll terhesben (életkor: 29.8 ± 4.5 év).

Az allél- és genotípus frekvenciákban nem volt szignifikáns különbség sem a PvuII, sem az XbaI polimorfizmus esetében a két csoport között. A két polimorfizmus együttes jelenlétét vizsgálva azonban szignifikáns különbséget kaptunk a praeclampsziás és kontroll csoport között. Logisztikus regressziót követően (életkorra, terhesség előtti BMI-re, primiparitásra, dohányzásra adjusztálva) azt az eredményt kaptuk, hogy a T-A haplotípus homozigóta hordozóinak (genotípus: TT-AA, 10 kontroll (9.7%), 29 praeclampsziás (24.4%)) rizikója szignifikánsan nagyobb praeclampsziára ($OR=4.36$ (95% CI: 1.65-11.53), $p=0.003$) a más genotípus-kombinációt hordozókkal összehasonlítva (1. táblázat).

A praeclampsziások között az intrauterin növekedési retardatio (IUGR, magzati születési súly < 10 percentilis) előfordulását vizsgálva, az XbaI polimorfizmus esetében a GG genotípust hordozóknál szignifikánsan kisebb rizikót találtunk IUGR-re az AG és AA genotípust hordozókkal szemben ($OR=0.23$ (95% CI: 0.07-0.73), $p=0.011$, 2. táblázat). A PvuII genotípusok és a PvuII-XbaI genotípus-kombinációk előfordulási gyakoriságában nem volt szignifikáns különbség az IUGR-s és nem IUGR-s praeclampsziások között.

1. táblázat ESR1 PvuII-XbaI T-A haplotípus hordozók és nem-hordozók a súlyos praeclampsziás és normotensív, egészséges terhesek csoportjában

	Súlyos praeclampsziás terhesek (n=119)	Normotensív, egészséges terhesek (n=103)
Homozigóta T-A hordozók	29 (24.4%) *	10 (9.7%)
Heterozigóta T-A hordozók	62 (52.1%) ⁺	67 (65.1%)
Nem-hordozók	28 (23.5%)	26 (25.2%)

*adjusztált esélyhányados (odds ratio, OR): 4.36, 95% konfidencia intervallum (CI): 1.65-11.53, homozigóta T-A hordozók vs. heterozigóta T-A hordozók + nem-hordozók, $p=0.003$
adjusztált OR: 5.64, 95% CI: 1.83-17.38, homozigóta T-A hordozók vs. nem-hordozók, $p=0.003$

⁺adjusztált OR: 1.34, 95% CI: 0.64-2.83, heterozigóta T-A hordozók vs. nem-hordozók, $p>0.05$

A logisztikus regresszió során életkorra, terhesség előtti BMI-re, primiparitásra és dohányzási státuszra adjusztáltunk.

2. táblázat Súlyos praeclampsias terhesek ESR1 XbaI genotípus gyakoriságai a magzati sorvadás jelenlétének függvényében

	Genotípus	Súlyos praeclampsias terhesek magzati sorvadás nélkül (n=61)	Súlyos praeclampsias terhesek magzati sorvadással (n=58)
XbaI	AA	15 (24.6%)	23 (39.7%)
	AG	31 (50.8%)	31 (53.4%)
	GG	15 (24.6%)	4* (6.9%)
Statisztikai analízis	$\chi^2=7.98$, df=2, p=0.018		

*p=0.011, OR: 0.23, 95% CI: 0.07-0.73, GG vs. AA és AG

III. Lipid, alvadási és gyulladásos tényezők kapcsolata az ösztrogén receptor α génpolimorfizmusokkal

Ebbe a vizsgálatunkba 58 hormonális fogamzásgátlásban, illetve hormonpótló kezelésben nem részesülő reproduktív korú egészséges nőt (életkor 18 és 45 év között) és 55 reproduktív korú egészséges férfit (életkor 21 és 45 év között) vontunk be. A reproduktív kor meghatározása a szérumban FSH szint mérésével történt.

A következő változók kapcsolatát vizsgáltuk az ESR1 gén PvuII és XbaI polimorfizmusával:

Lipidek: összkoleszterin, triglicerid, HDL, LDL, VLDL
Lipoprotein(a)
Apo A-I, B

Alvadási tényezők:
fibrinogén
V., VII., VIII. faktorok
Protein C, S, Antithrombin-III
aPTI, Prothrombin idő, Thrombin idő

Gyulladásos paraméterek:
CRP

A teljes vizsgálati csoportban azt találtuk, hogy az XbaI polimorfizmus esetében a GG genotípust hordozók szérumban lipoprotein(a) koncentrációja szignifikánsan magasabb volt az AA és AG genotípust hordozókban mért értékekkel összehasonlítva (medián (interkvartilis terjedeleme): 0.18 (0.10-0.62) g/l versus 0.08 (0.08-0.22) g/l és 0.10 (0.08-0.24) g/l, p<0.05 Kruskal-Wallis ANOVA tesztel és a post hoc tesztek szerint).

Az egészséges nők csoportjában a PvuII CC genotípust hordozók szérumban összkoleszterin szintje szignifikánsan magasabb volt a TT és TC genotípust hordozókkal

összehasonlítva (3. táblázat), míg az XbaI GG genotípust hordozók szérumszékoleszterin és LDL-koleszterin koncentrációja szignifikánsan magasabb volt az AA és AG genotípus hordozókban mért értékeknél (4. táblázat).

Más összefüggést az ESR1 gén PvuII és XbaI polimorfizmusa és a vizsgált ösztrogénfüggő lipid, alvadási és gyulladásos tényezők között a teljes csoportban, illetve az egészséges nőkben nem találtunk. Az egészséges férfiak csoportjában nem volt összefüggés a két vizsgált polimorfizmus és a lipid, alvadási, valamint gyulladásos tényezők között.

A két polimorfizmus szoros kapcsoltságot mutatott, de a T-A, T-G, C-A és C-G haplotípusok és a vizsgált lipid, alvadási és gyulladásos tényezők között nem találtunk asszociációt sem a teljes csoportban, sem nőkben, illetve férfiakban szeparáltan.

3. táblázat Egészséges nők klinikai jellemzői és FSH szintje, valamint lipid, alvadási és gyulladásos paraméterei az ESR1 PvuII genotípusok függvényében

	TT (n=22)	TC (n=26)	CC (n=10)
Életkor (év)	28 (23-32)	28 (22-33)	34 (29-37)
BMI (kg/m ²)	21.8 (19.4-23.7)	20.8 (19.8-22.4)	20.4 (19.6-22.7)
Dohányzók (%)	4 (18.2%)	9 (34.6%)	2 (20.0%)
FSH (U/l)	5.5 (4.8-6.8)	5.5 (4.5-6.6)	6.1 (4.7-7.8)
Összkoleszterin (mmol/l)	4.46 (3.95-4.99)	4.36 (3.89-4.73)	5.13 (4.55-5.47) ^{a,b}
Triglicerid (mmol/l)	0.75 (0.61-1.12)	0.78 (0.62-1.08)	0.77 (0.72-0.97)
HDL-koleszterin (mmol/l)	1.55 (1.43-1.64)	1.58 (1.45-1.68)	1.78 (1.63-2.00)
VLDL-koleszterin (mmol/l)	0.34 (0.28-0.51)	0.35 (0.28-0.49)	0.35 (0.33-0.44)
LDL-koleszterin (mmol/l)	2.56 (2.09-2.99)	2.38 (1.91-2.77)	2.76 (2.42-3.10)
Lipoprotein(a) (g/l)	0.11 (0.08-0.18)	0.09 (0.08-0.33)	0.21 (0.14-0.61)
Apo A-I (g/l)	1.38 (1.31-1.58)	1.45 (1.39-1.58)	1.58 (1.45-1.72)
Apo B (g/l)	0.64 (0.55-0.69)	0.60 (0.52-0.70)	0.67 (0.61-0.78)
CRP (mg/l)	1.01 (0.56-1.79)	0.65 (0.46-2.03)	0.81 (0.69-3.12)
Prothrombin idő (INR)	1.1 (1.0-1.1)	1.1 (1.0-1.1)	1.1 (1.0-1.1)
aPTT (sec)	33.6 (32.0-35.5)	33.1 (31.2-35.3)	35.4 (32.8-37.3)
Thrombin idő (sec)	17.3 (16.4-17.7)	17.9 (17.3-18.7)	16.9 (16.3-18.0)
Fibrinogén (g/l)	2.7 (2.5-3.0)	2.6 (2.5-3.1)	3.0 (2.4-3.2)
V. faktor (%)	102.8 (84.5-110.3)	101.5 (94.2-113.7)	103.7 (83.7-110.3)
VII. faktor (%)	89.7 (86.1-110.5)	91.8 (72.6-110.5)	106.9 (90.5-114.5)
VIII. faktor (%)	113.6 (106.8-120.4)	119.2 (103.3-134.0)	120.3 (98.0-128.8)
Protein C (%)	113.3 (107.9-119.3)	109.3 (97.3-121.7)	116.2 (104.7-142.0)
Protein S (%)	104.8 (90.5-129.6)	104.5 (95.4-126.4)	108.0 (91.6-113.1)
Antithrombin III (%)	102.4 (99.8-109.9)	103.3 (97.8-111.6)	106.5 (100.1-109.0)

A táblázatban a folytonos változók esetében a mediánt és az interkvartilis terjedelmet (25-75 percentilis), míg a kategóriális változóknál az esetszámot és a relatív gyakoriságot (%) tüntettem fel

^a p<0.05 TT vs. CC

^b p<0.05 TC vs. CC

4. táblázat Egészséges nők klinikai jellemzői és FSH szintje, valamint lipid, alvadási és gyulladásos paraméterei az ESR1 XbaI genotípusok függvényében

	AA (n=27)	AG (n=23)	GG (n=8)
Életkor (év)	27 (22-30)	28 (21-36)	34 (30.5-37.5)
BMI (kg/m ²)	20.9 (19.4-23.7)	20.5 (19.6-22.7)	21.0 (20.3-23.0)
Dohányzók (%)	6 (22.2%)	7 (30.4%)	2 (25.0%)
FSH (U/l)	5.3 (4.8-6.5)	6.6 (4.7-7.7)	5.6 (4.2-7.1)
Összkoleszterin (mmol/l)	4.45 (3.93-4.99)	4.39 (3.90-4.77)	5.33 (4.69-5.69) ^{a,b}
Triglicerid (mmol/l)	0.76 (0.63-1.05)	0.75 (0.59-1.17)	0.97 (0.74-1.18)
HDL-koleszterin (mmol/l)	1.53 (1.43-1.67)	1.63 (1.47-1.83)	1.66 (1.58-1.89)
VLDL-koleszterin (mmol/l)	0.35 (0.29-0.48)	0.34 (0.27-0.53)	0.44 (0.33-0.54)
LDL-koleszterin (mmol/l)	2.59 (2.08-3.03)	2.36 (1.91-2.57)	2.94 (2.64-3.43) ^{a,b}
Lipoprotein(a) (g/l)	0.08 (0.08-0.18)	0.09 (0.08-0.29)	0.41 (0.15-0.68)
Apo A-I (g/l)	1.36 (1.29-1.54)	1.56 (1.39-1.60)	1.53 (1.44-1.70)
Apo B (g/l)	0.64 (0.52-0.70)	0.61 (0.54-0.69)	0.67 (0.67-0.83)
CRP (mg/l)	1.08 (0.56-2.03)	0.61 (0.43-1.84)	1.35 (0.72-2.72)
Prothrombin idő (INR)	1.1 (1.0-1.1)	1.1 (1.0-1.1)	1.1 (1.0-1.1)
aPTT (sec)	33.2 (31.3-35.5)	34.0 (32.0-35.5)	34.2 (30.7-38.7)
Thrombin idő (sec)	17.5 (16.8-18.1)	17.8 (16.2-18.7)	17.5 (16.6-19.5)
Fibrinogén (g/l)	2.7 (2.6-3.0)	2.6 (2.4-3.2)	2.8 (2.4-3.1)
V. faktor (%)	97.7 (90.0-105.0)	104.9 (85.9-119.5)	108.7 (96.7-112.2)
VII. faktor (%)	88.3 (83.6-117.7)	97.7 (72.6-110.5)	99.7 (91.5-115.4)
VIII. faktor (%)	114.1 (104.1-121.1)	119.1 (104.1-128.9)	121.9 (97.1-138.8)
Protein C (%)	113.1 (109.0-119.3)	104.7 (96.8-121.7)	118.7 (106.0-138.7)
Protein S (%)	110.0 (93.7-129.6)	100.1 (87.0-111.9)	108.9 (105.4-117.4)
Antithrombin III (%)	102.6 (99.3-110.4)	102.3 (97.8-111.8)	107.3 (98.9-108.8)

A táblázatban a folytonos változók esetében a mediánt és az interkvartilis terjedelmet (25-75 percentilis), míg a kategóriális változóknál az esetszámot és a relatív gyakoriságot (%) tüntettem fel

^a p<0.05 AA vs. GG

^b p<0.05 AG vs. GG

IV. Ösztrogén receptor α génpolimorfizmusok vizsgálata koszorúér betegségben

Ebben az eset-kontroll vizsgálatunkban 101 koszorúér betegség miatt percutan transluminális coronaria angioplasticán (PTCA) átesett beteg (76 férfi, 25 nő, életkor (átlag \pm SD): 58.5 \pm 9.2 év) vett részt. Kontroll csoportként az I. pontban tárgyalt 180 kontroll páciens szolgált.

Mind a beteg, mind a kontroll csoportban teljesült a Hardy-Weinberg egyensúly mindkét polimorfizmus esetében. Mindkét csoportban szoros kapcsoltságot találtunk a két polimorfizmus között. A beteg és a kontroll csoport között azonban nem volt szignifikáns különbség a PvuII és XbaI allél-, genotípus- és haplotípus frekvenciákban.

Azt is elemeztük, hogy a koszorúér betegség valamelyik alcsoportjával (stabil angina pectoris, instabil angina pectoris, akut myocardialis infarctus) mutat-e összefüggést az

ösztrogén receptor α két vizsgált polimorfizmusa. A kontroll csoport és az egyes koszorúér betegség alcsoportok között azonban nem találtunk szignifikáns különbséget az ESR1 PvuII és XbaI allél-, genotípus- és haplotípus gyakoriságokban. Nem és életkor szerinti bontással sem találtunk összefüggést a két vizsgált polimorfizmus és a koszorúér betegség között.

A fenti eredményeket a többváltozós logisztikus regresszió (nemre, életkorra, BMI-re, hipertóniára, diabetes mellitusra, ISZB-re, dohányzásra, szérumban koleszterin és triglicerid szintre adjusztálva) sem változtatta meg.

Összefoglalva, tanulmányunkban az ösztrogén receptor α PvuII és XbaI polimorfizmusa és a koszorúér betegség között nem találtunk asszociációt.

A statisztikai elemzéseket STATISTICA 6.1 és SPSS 13.0 szoftverrel végeztük. A populációgenetikai számításokhoz az Arlequin 3.0 szoftvert használtuk.

Az ösztrogének az *ösztrogén receptor α* -n keresztül számos (részben kedvező, részben káros) hatást gyakorolnak a cardiovascularis rendszerre. Lokálisan vazodilatációt okoznak, az érfalban gátolják a simaizomsejt migrációt és proliferációt és elősegítik a reendothelizációt az érfali sérülést követően. Szisztémásan kedvező hatást gyakorolnak a koleszterin anyagcserére, anti-inflammatoricus és antioxidáns tulajdonsággal rendelkeznek, de prothromboticus és proinflammatoricus hatásuk is van. A WHI (Women's Health Initiative) tanulmány eredménye szerint, az ösztrogének (progesztagénnel vagy anélkül) hormonpótló kezelés formájában fokozták az ischaemiás stroke kockázatát postmenopausás nőkben, míg progesztagénnel együtt adva a koszorúér betegség kockázatát is megnövelték.

Tanulmányunkban az *ösztrogén receptor α PvuII és XbaI polimorfizmusa* és az ischaemiás stroke, illetve koszorúér betegség között nem találtunk asszociációt. Az XbaI polimorfizmus azonban összefüggést mutatott a szérumban lipoprotein(a) szintekkel reprodukciós korú egészséges egyénekben. Reprodukciós korú egészséges nőkben a PvuII polimorfizmus a szérumban összcholesterol, míg az XbaI polimorfizmus a szérumban összcholesterol és LDL-cholesterol szintekkel mutatott asszociációt. Terhességben a T-A haplotípus homozigóta hordozóinak rizikója szignifikánsan nagyobb volt praeeclampsziára a más genotípus-kombinációt hordozókkal összehasonlítva. Praeeclampsziás terhesekben az ESR1 XbaI polimorfizmus az intrauterin növekedési retardációval mutatott összefüggést. A két polimorfizmus szérumban lipid szintekre, valamint a praeeclampszia és a magzati sorvadás kockázatára gyakorolt hatásának pontos molekuláris mechanizmusa azonban még nem ismert.

V. Egészséges terhes és nem terhes nők, átmeneti terhességi hypertóniás, praeeclampsziás, ráakódásos praeeclampsziás és HELLP-szindrómás terhesek szérumban 70 kDa molekulatömegű hőszokkfehérje (Hsp70) koncentrációjának meghatározása

Tekintettel arra, hogy összefüggést találtunk az ESR1 két polimorfizmusa és a praeeclampszia között, vizsgálatainkat kiterjesztettük az ösztrogén receptorok jelátvitelében fontos szerepet játszó Hsp70 szérumszintjének meghatározására terhességi hypertóniában.

Meghatároztuk 176 egészséges terhes nő, 81 egészséges, nem terhes nő, 93 praeeclampsziás, 29 átmeneti terhességi hypertóniás, 20 ráakódásos praeeclampsziás és 10 HELLP (haemolysis, emelkedett májenzimek, alacsony thrombocytaszám)-szindrómás terhes szérumban Hsp70 koncentrációját.

Eredményeink szerint a 70 kDa molekulatömegű hőszokkfehérje jelen van egészséges terhesek perifériás keringésében is. A Hsp70 szérumszintje egészséges terhes nőkben szignifikánsan alacsonyabb volt, mint egészséges nem terhes nőkben (5. táblázat) és a

terhesség előrehaladásával növekedett, míg az anyai életkor emelkedésével csökkent. Átmeneti terhességi hypertóniás, praeclampsziás és ráakódásos praeclampsziás terhesek szérumban Hsp70 koncentrációja szignifikánsan magasabb volt a normotensív, egészséges terhesekben mért értékeknél (6. táblázat). A praeclampsziás és ráakódásos praeclampsziás csoportban a kórkép súlyossága, korai vagy késői kezdete, illetve a magzati sorvadás jelenléte nem befolyásolta a Hsp70 szérumszintjét. HELLP-syndromás terhesekben a súlyos praeclampsziás terheseknél szignifikánsan magasabb Hsp70 és CRP, illetve szignifikánsan alacsonyabb α_2 -HS glycoprotein szérumban koncentrációt találtunk (7. táblázat). A Hsp70 szérumszintje a HELLP-syndromás csoportban inverz módon korrelált a thrombocytaszámmal. Az akut fázis fehérjék (CRP, α_2 -HS glycoprotein) szérumban koncentrációja azonban a HELLP-syndromás terhesekben nem mutatott összefüggést a Hsp70 szérumszintjével.

5. táblázat Egészséges terhes és nem terhes nők klinikai jellemzői és szérumban 70 kDa molekulatömegű hősokkfehérje (Hsp70) koncentrációja

	Egészséges terhes nők (n=176)	Egészséges nem terhes nők (n=81)	Statisztikai szignifikancia (p)
Életkor (év)	30 (26-32)	32 (27-36)	<0.05
BMI (kg/m ²)	21.3 (19.5-23.8) ^a	21.5 (20.1-24.4)	NS
Dohányzók	3 (1.7%)	13 (16%)	<0.001
Szisztolés vérnyomás (Hgmm)	110 (106-120)	112 (109-122)	NS
Diasztolés vérnyomás (Hgmm)	70 (60-80)	75 (70-80)	<0.05
Primiparák	105 (59.7%)	n.a.	
Terhességi kor vérvételkor (hét)	35 (31-37)	n.a.	
Terhességi kor szüléskor (hét)	40 (39-40)	n.a.	
Magzati születési súly (gramm)	3450 (3100-3750)	n.a.	
Szérumban Hsp70 koncentráció (ng/ml)	0.29 (0.20-0.35)	1.27 (0.86-1.72)	<0.001

A táblázatban a folytonos változók esetében a mediánt és az interkvartilis terjedelmet (25-75 percentilis), míg a kategóriális változóknál az esetszámot és a relatív gyakoriságot (%) tüntettem fel

NS: nem szignifikáns

n.a.: nem alkalmazható

^a Terhesség előtti BMI

6. táblázat Normotensív, egészséges, praeclampsias, átmeneti terhességi hypertoniás és ráakódásos praeclampsias terhesek klinikai jellemzői és szérumban 70 kDa molekulatömegű hő sokkfehérje (Hsp70) koncentrációja

	Normotensív, egészséges terhesek (n=127)	Praeclampsias terhesek (n=93)	Átmeneti terhességi hypertoniás terhesek (n=29)	Ráakódásos praeclampsias terhesek (n=20)
Életkor (év)	28 (25-31)	28 (25-32)	29 (25-32)	28 (25-34.5)
BMI vérvételkor (kg/m ²)	26.0 (23.7-28.0)	29.4 (26.3-32.0)**	29.6 (27.3-32.2)**	32.0 (26.3-35.6)**
Dohányzók	2 (1.6%)	5 (5.4%)	0 (0%)	2 (10%)
Primiparák	77 (60.6%)	59 (63.4%)	19 (65.5%)	11 (55%)
Szisztolés vérnyomás (Hgm)	110 (105-120)	170 (160-180)**	150 (145-160)**	175 (150-190)**
Diasztolés vérnyomás (Hgm)	70 (60-80)	104 (100-115)**	98 (90-100)**	100 (92-120)**
Terhességi kor vérvételkor (hét)	35 (31-37)	37 (35-39)*	39 (38-40)**	35.5 (32.5-37.5)
Terhességi kor szüléskor (hét)	40 (39-40)	38 (35-39)**	39 (38-40)	37 (33.5-39)**
Magzati születési súly (gramm)	3300 (3100-3800)	2900 (1980-3450)**	3350 (2850-3550)	2225 (1600-3275)**
Magzati sorvadás	0 (0%)	21 (22.6%)**	2 (6.9%)*	7 (35%)**
szérumban Hsp70 koncentráció (ng/ml)	0.31 (0.27-0.39)	0.55 (0.42-0.80)**	0.66 (0.52-0.84)**	0.61 (0.42-0.91)**

A táblázatban a folytonos változók esetében a mediánt és az interkvartilis terjedelmet (25-75 percentilis), míg a kategóriális változóknál az esetszámot és a relatív gyakoriságot (%) tüntettem fel

* p<0.05 versus egészséges terhesek

** p<0.001 versus egészséges terhesek

7. táblázat Egészséges, súlyos praeclampsias és HELLP-syndromás terhesek klinikai jellemzői, valamint szérumban 70 kDa molekulatömegű hősokkfehérje (Hsp70), C-reaktív protein (CRP), α_2 -macroglobulin (AMG) és α_2 -HS glycoprotein (AHSG) koncentrációja

	Egészséges terhesek (n=20)	Súlyos praeclampsias terhesek (n=20)	HELLP-syndromás terhesek (n=10)
Életkor (év)	28.5 (26-32)	27 (23-32.5)	27 (26-31)
Terhesség előtti BMI (kg/m ²)	22.0 (19.7-24.2)	21.5 (19.7-25.5)	23.2 (20.9-25.7)
Dohányzók	0 (0%)	2 (10%)	0 (0%)
Primiparák	14 (70%)	12 (60%)	9 (90%)
Szisztolés vérnyomás (Hgmm)	120 (110-120)	180 (170-190)**	179 (170-180)**
Diasztolés vérnyomás (Hgmm)	70 (70-80)	120 (110-125)**	115 (110-120)**
Terhességi kor vérvételkor (hét)	33 (30-35)	33 (30-34)	32.5 (29-35)
Terhességi kor szüléskor (hét)	39 (38-40)	33.5 (32.5-35)**	32.5 (30-35)**
Magzati születési súly (gramm)	3475 (3100-3650)	1665 (1160-2075)**	1405 (1000-2200)**
Magzati sorvadás	0 (0%)	10 (50%)**	5 (50%)*
Thrombocytaszám (sejt/ μ l)	179 (155-221)	233 (195-285)	84 (48-120)**
Szérumban AST koncentráció (U/l)	20 (17-23)	17 (14-23)	133 (106-202)**
Szérumban ALT koncentráció (U/l)	11 (9-16)	8 (6-15)	110 (96-322)**
Szérumban LDH koncentráció (U/l)	149 (119-170)	189 (142-212)	839 (760-1537)**
Szérumban Hsp70 koncentráció (ng/ml)	0.30 (0.27-0.33)	0.54 (0.47-0.79)**	2.02 (0.76-2.23)**
Szérumban CRP koncentráció (mg/l)	2.5 (1.1-6.7)	6.5 (2.7-10.7)*	43.9 (27.1-84.5)**
Szérumban AMG koncentráció (mg/dl)	269 (211-306)	294 (231-419)	266 (217-347)
Szérumban AHSG koncentráció (μ g/ml)	738 (666-804)	654 (576-768)	588 (492-660)*

A táblázatban a folytonos változók esetében a mediánt és az interkvartilis terjedelmet (25-75 percentilis), míg a kategóriális változóknál az esetszámot és a relatív gyakoriságot (%) tüntettem fel

* p<0.05 versus egészséges terhesek

** p<0.001 versus egészséges terhesek

BMI: testtömeg index, AST: aszpartát-aminotranszferáz, ALT: alanin-aminotranszferáz, LDH: laktát-dehidrogenáz

A hősokkfehérjék elsősorban intracelluláris fehérjeként ismertek és a sejten belül dajkafehérje (molecularis chaperone) és cytoprotectiv funkciót látnak el. A Hsp60 és Hsp70 azonban jelen van egészséges emberek perifériás keringésében is. A hősokkfehérjék kiszabadulhatnak az extracelluláris térbe passzív módon a széteső, necroticus sejtekből, de a sejtek aktív módon is képesek kibocsátani a hősokkfehérjéket a környezetükbe. Feltételezzük, hogy terhességi hypertoniában, illetve HELLP-syndromában az ischaemia (lepényi, máj, illetve egyéb szervé), az oxidatív stressz (lepényi, illetve szisztémás), illetve az anyai gyulladásos válaszreakció (SIRS) fokozza a Hsp70 expresszióját és ez vezet a szignifikánsan magasabb szérumszint Hsp70 koncentrációhoz. A Hsp70 nemcsak a stressznek kitett, hanem a károsodott, széteső sejtekből (trophoblast sejtek, endothelsejtek, thrombocyták, májsejtek, vörösvérsejtek) is bekerülhet a perifériás keringésbe. A hypertoniás terhesek keringésében szignifikánsan magasabb koncentrációban jelenlevő Hsp70 azonban nemcsak markere lehet a terhességi hypertoniának, hanem szerepet játszhat a kórkép pathogenesisében is. A stressznek kitett, illetve károsodott, széteső sejtekből az extracelluláris térbe kerülő Hsp70 a sejtek közötti veszély jelként egy proinflammatoricus (Th1-típusú) immunválaszt hoz létre, ami magába foglalja az antigén-prezentáló sejtek, a dendriticus sejtek, az NK-sejtek, a γ/δ T sejtek aktiválódását proinflammatoricus cytokinek termelésével, következményes Th1 citokin túlsúllyal, valamint a komplementrendszer és az adaptív immunrendszer aktiválódását is. Ezek a folyamatok részt vehetnek a praeclampsia pathogenesisében központi szerepet játszó anyai szisztémás gyulladásos válaszreakció (SIRS) kialakulásában. Jelenleg azonban még nem ismert és ezért további vizsgálatokat tesz szükségessé annak megállapítása, hogy az emelkedett Hsp70 szérumszint csak következménye a terhességi hypertoniának, vagy szerepet játszik az átmeneti terhességi hypertonia, praeclampsia, ráakódásos praeclampsia és HELLP-syndroma kialakulásában is.

Budapest, 2007. február 28.

Dr. Karádi István egyetemi tanár
Témavezető

Dr. Molvarec Attila
Részt vevő kutató